

3/7/10

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

002560790

WPI Acc No: 80-78814C/198044

Stable liq. aspirin compsn. - comprising acetyl salicylic acid dissolved in dimethyl isosorbide

Patent Assignee: RESEARCH CORP (RESE)

Inventor: LUZZI L A; MA J K H

Number of Countries: 012 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
US 4228162	A	19801014					198044 B
EP 23772	A	19810211					198108
JP 56032425	A	19810401					198120
CA 1142091	A	19830301					198313
EP 23772	B	19830518					198321
DE 3063312	G	19830707					198328
JP 89014205	B	19890310					198914

Priority Applications (No Type Date): US 7955703 A 19790709

Cited Patents: 1. Jnl. Ref; FR 2143609; GB 1462994; US 3219529; US 3669230;

US 3842170; US 4082881; US 3699230

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
--------	------	-----	----	--------	-------	-------------	--------

EP 23772	A	E					
----------	---	---	--	--	--	--	--

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI LU NL

EP 23772	B	E					
----------	---	---	--	--	--	--	--

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI LU NL

Abstract (Basic): US 4228162 A

Stable liq. aspirin compsn. comprises acetylsalicylic acid (I) in dimethyl isosorbide (II). Pref. concn. of (I) is 280, esp. 10-180 mg per ml. of (II). Pref. compsn. is anhydrous; and flavouring agent may be included.

Liq. aspirin compsn. is provided in which decompn. of (I) via hydrolysis and transesterification is avoided. Solvent (II) is non-toxic, and since it is totally water-miscible it is ideal for internal use. Further it is postulated that when used internally, (II) will be metabolised to form isosorbide, a remedy for diuretic purposes.

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-031/60;

A61K-047/00

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-32425

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 47/00
// A 61 K 9/08
31/60

識別記号

庁内整理番号
7057-4C
7057-4C
6617-4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)4月1日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 安定した液状アスピリン組成物

⑯ 特 願 昭55-87998

⑰ 出 願 昭55(1980)6月30日

優先権主張 ⑱ 1979年7月9日 ⑲ 米国(US)
⑳ 55703

㉑ 発 明 者 ルイス・アントニー・ルツチ
アメリカ合衆国ウエストバージ
ニア州26506モーガントウン・
ポーラードライブ141

㉒ 発 明 者 ジョセフ・ケー・エツチ・マ
アメリカ合衆国ウエストバージ
ニア州26505モーガントウン・
ケイストリート・ボックス107
ルート1

㉓ 出 願 人 リサーチ・コーポレーション
アメリカ合衆国ニューヨーク州
10017ニューヨーク市レキシ
トン・アベニュー405

㉔ 代 理 人 弁理士 桑原尚雄 外1名

明 細 書

1. [発明の名称]

安定した液状アスピリン組成物

2. [特許請求の範囲]

1. ジメチルイソソルバイド中薬学的有効成分
のアセチルサリチル酸の割合から成る安定し
た液状アスピリン組成物。
2. 該アセチルサリチル酸はジメチルイソソル
バイドに対し280 mg/mlまでの濃度で存在
する第1項の組成物。
3. 該アセチルサリチル酸はジメチルイソソル
バイドに対し10~180 mg/mlの濃度で存
在する第1項の組成物。
4. 該組成物は無水である第1項の組成物。
5. 該組成物は調味料を含む第1項の組成物。

3. [発明の詳細な説明]

本発明はアセチルサリチル酸組成物の安定化方
法に関する。更に詳しくは、本発明はジメチルイ
ソソルバイドで安定化したアセチルサリチル酸組
成物に関する。

抗炎症性解熱および鎮痛効果に関して独特の組
合せ効果を発現するアスピリンは恐らく最も一般
的で有効な非調合薬剤である。しかしながら、ア
スピリンの投与は使用者、特に胃腸障害を有する
患者に酷しい胃腸出血を起すことが注意されて来
た[P.R. Holt, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,
102, 517 (1959); P.H.N. Wood,
S.E.A. Harvey および A. Bixon, Brit. Med. J.,
1, 669 (1962); M.I. Grossman, K.K.
Matsumoto, および R.J. Lichter, Gastroenterol-
ogy, 40, 383 (1961)]。この出血の
機序は未だ明らかでないけれども、研究はアスピ
リンは液状で経口投与あるいは静脈注射の場合は
不可思議な出血を起さないことを示している[J.
R. Leonard および G. Levy, J. Pharm. Sci.,
58, 1277 (1969); および A. Weiss,
E.R. Plimant および E.C. Graham, Amer. J. Med.,
31, 266 (1966)]。

一方、アスピリンの錠剤は、特に、徐々に崩壊
し大きな錠剤片として胃に残る時、胃の出血を起



(1)



(2)

すことがわかつてゐる。これらの結果はアスピリンによる胃の収縮は薬剤の粒子サイズを減少することによつて著しく減少し得ることを示唆している。胃腸液中における薬剤の粒子サイズの減少は液体崩壊剤を用いることによつて最もよく達成される。それ故、安定したアスピリン溶液を処方して望ましくない副作用を減少するため多くの企てがなされた〔H.R.MehiaおよびF.G.Drommond, J. Amer. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 15, 103 (1954)〕; H.W. Tomski および L.S. Waller, Pharm. J., 144, 53 (1940) ; M. Farges, 米国特許第3,316,150号; L.A. Luzzi, C.W. Whitworth および H.W. Jun, J. Pharm. Sci., 62, 1184 (1973) ; T.W. Schwarz, N.G. Shvemer および R.G. Renaldi, J. Amer. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 19, 40 (1958)。

アスピリンの安定した液体製剤の調製は種々の媒体中におけるアスピリンの不安定性のため古典的な薬剤上の問題となつてゐる。水溶液または湿分を含む溶液においては、アスピリンは著しく不



(3)

Jun et al (H.W. Jun, C.W. Whitworth および L.A. Luzzi, J. Pharm. Sci., 61, (1972)) の研究によつて示唆されるごとく、今1つの形のアスピリン変質と対立せねばならぬかも知れない。この研究においては、アスピリンは長期間の貯蔵中ポリエチレングリコール-400とエステル交換を行つてサリチル酸とアセチル化ポリエチレングリコールを形成する。同様の反応は他のヒドロキシル基剤に対しては報告されていないけれども、長期間貯蔵中エステル交換によるアスピリン変質の可能性を無くせない。アスピリン変質の防止に対して、Luzzi および共同研究者たちはアスピリン液体製剤におけるエステル化ポリエチレングリコールの使用を提案した〔L.A. Luzzi, C.W. Whitworth および H.W. Jun 米国特許第3,842,170号〕。

過去において、アセチルサリチル酸組成物をより味のよいものにするため、アセチルサリチル酸を可溶化し、あるいはこれを液体形に転化する企てがなされた。このことは、アセチルサリチル酸



(5)

安定である。その変質はアスピリンがサリチル酸および酢酸に加水分解することによると知られてゐる。研究はこの加水分解は一次動力学に従い酸および塩基の触媒反応を受ける〔L.J. Edward, Trans. Faraday Soc., 46, 723 (1956) および 48, 696 (1952)〕。アスピリンの水性媒体中における急速加水分解のため、アスピリンの液体製剤の企てはプロピレングリコール〔H.R.Mehia および F.G. Drommond, J. Amer. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 15, 103 (1954)〕, エチルアルコール〔H.W. Tomski および L.S. Waller, Pharm. J., 144, 53 (1940)〕, グリセロール〔M. Farges, 米国特許第3,316,150号〕およびポリエチレングリコール〔T.W. Schwarz, N.G. Shvemer および R.G. Renaldi, J. Amer. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 19, 40 (1958)〕のごとき非水溶液剤の使用に限定されて来た。しかしながら、これらの溶液剤の使用に引き延がれる(トレースの量による)溶解性および加水分解の問題の他に、この製剤は



(4)

を含む薬剤を使用することの困難を人々にとつては特に重要である。また、小児科におけるアセチルサリチル酸の投与は子供に対して薬剤の適当な投与をするため薬剤を半分または $\frac{1}{4}$ に分割せねばならない場合しばしば困難である。かくして、薬剤の正確かつ便利な投与のためアセチルサリチル酸の液体組成物に対する必要性が存在した。

種々の薬剤投与形、特に液体投与形において、アセチルサリチル酸は水、水性または1価アルコール溶液の存在においてサリチル酸と酢酸に分解することが知られてゐる。高度のプルーフエチルアルコールと高度のテスト無水グリセリンの溶液混合物における〔米国特許第1,787,924号〕およびグリセリンおよびプロピレングリコール溶液における〔米国特許第3,316,150号および英国特許第1,147,348号〕アセチルサリチル酸の安定な溶液または懸濁液を作るいくつかの企てがなされた。さらに、アセチルサリチル酸あるいは他の薬効のある薬品を含むポリエチレングリコール溶液ベースが作られた。しかしながら、明



(6)

らかに水が存在しないにもかかわらず、多価アルコールベースにおいてなおアセチルサリチル酸の著しい分解が起ることがわかった。このファクターは水のアセチルサリチル酸に対する加水分解効果ほど重要ではないが、無水多価アルコール・アセチルサリチル酸組成物の貯蔵場所が含まれる時は重要なファクターである。従来技術は多価アルコールベースにおける酸の組成物を形成することによってアセチルサリチル酸の変質の問題に溶液を求めた。しかし、これらの企ては部分的にしか成功しなかつた。明らかに無水の多価アルコール中におけるアセチルサリチル酸の分解はエステル交換によって起りサリチル酸とアセチル化多価アルコールを生ずることが示されている。特に、アセチルサリチル酸の分解はポリエチレングリコールとのエステル交換反応によって起りサリチル酸とポリエチレングリコールアセテートを生ずることが示された。この問題を防げるため、アスピリンの液状製剤においてエステル化ポリエチレングリコールが使用された〔米国特許第3,842,170



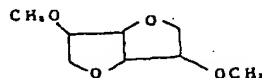
(7)

つて避けられるアセチルサリチル酸の安定した溶液を提供することである。

本発明のこれらおよび他の目的は、後で明らかになるとく、アセチルサリチル酸（アスピリン）と主としてジメチルイソソルバイドから成る組体とから成る調合剤によって達成できる。

本発明者等はアスピリンの液状製剤用のビシクルとしてジメチルイソソルバイド（DMI）を使用した。

DMIは次の構造を有する：



予備研究は、この溶剤が実際上非毒性であることを示した。DMIが水と混和性であると言う事実はまたこの溶剤が内服用に理想的であることを示唆する。内服に使用する時、DMIは物質交換で変化して利尿用の薬品であるイソソルバイドを形成することが予言される。化学構造の見地から



(9)

す、しかしながら、これは毒性および有害不快な味の問題が注目されたので有効でないことがわかった。

ジメチルイソソルバイドが種々の薬剤用の溶剤組体として用いられている。例えば、相乗効果が認められている筋弛緩剤〔米国特許第3,699,230号〕および軟膏、クリーム、ローションまたは目薬のごとき外用液の形で使用される場合の各種ステロイド〔米国特許第4,082,881号〕。

従つて、加水分解およびエステル交換による酸の分解が避けられるときアセチルサリチル酸組成物の必要性が存在する。特に、加水分解およびエステル交換による分解に対し安定なアセチルサリチル酸の液状組成物に対する必要性が存在する。

従つて、本発明の目的は加水分解およびエステル交換による酸の分解が避けられるアセチルサリチル酸の安定したジメチルイソソルバイドベースの組成物を提供することである。

本発明の今1つの目的は酸の加水分解およびエステル交換がジメチルイソソルバイドの使用によ



(8)

DMIは実際上アスピリンの変質に不活性であることがわかる。

液状のアセチルサリチル酸は水、水および1価アルコール溶液、および明らかにポリエチレングリコールのごとき無水多価アルコール中で分解することが知られている。この酸の分解は多量の水の存在によって起らないと言う事実が酢酸の不存在によって確認された。変質が加水分解の結果であるならば酢酸が存在する筈である。酢酸の不存在は種々の明らかに無水の多価アルコール中の酢酸の溶液のNMRスペクトル（核磁気共鳴スペクトル）における酢酸のメチル基吸収の欠如によって確認された。アセチルサリチル酸の分解は、多価アルコールとのエステル交換反応に水の存在による加水分解によって起ることがわかった。このエステル交換の分解様式は種々の多価アルコール中のアセチルサリチル酸の蒸留したサンプルのNMRスペクトルにおける多価アルコールアセテートのアセテート部分のメチルプロトンの出現によって確認された。多価アルコールアセテートのアセテ



(10)

ート部分のメチルプロトンの吸収は多価アルコールアセテート、特にポリエチレングリコールアセテートの正格なサンプルを含むアセチルサリチル酸溶液の1部分における同じ吸収パターンの出現によつて確認された。

アスピリンとジメチルイソソルバイドとの間の相互作用を評価するため核磁気共鳴分光器を使用した。第1図は10% (V/V) の水の不存在(a)および存在(b)における1MのアスピリンとジメチルイソソルバイドのNMRスペクトルを示す。サンプルはUSP (米国薬局法) 級のアスピリンを用いて調製し、使用前110℃で乾燥した。スペクトル(a)においては、アスピリンの芳香族環のプロトンの信号が $\delta 7 \sim \delta 8.1$ の範囲に示されている。 $\delta 9.3$ における信号はアスピリンのカルボキシルプロトンに当る。 $\delta 3.2 \sim \delta 4.7$ の範囲の信号は溶剤のプロトンに依り、 $\delta 2.23$ の信号はアスピリンのアセチルプロトンに依る。このサンプルを24時間70℃に加熱した時、NMRスペクトルに検出できるような変化はなかつた。スペクトル



00

(b)はこのサンプル(10%の水を含む)を96時間70℃に加熱した後にとつた。カルボキシルプロトンの信号は水交換によつて消失し、芳香族環に対する信号は変化し、溶剤に対する信号は未変化のままであること、およびアスピリンのアセチルプロトンの減少を伴う $\delta 2$ に新しいピークが現われていることがわかる。このスペクトルの変化はアスピリンがサリチル酸と酢酸に加水分解することによることがわかる。酢酸の不存および存在におけるジメチルイソソルバイド中のサリチル酸のNMRスペクトルは第2図のaおよびbに示される。この溶剤における酢酸のプロトン信号は $\delta 2$ にあるが、サリチル酸の芳香族環に対する信号は $\delta 6.8 \sim \delta 8.0$ の範囲にある。これらのピークは第1図bにおける対応するピークとはほとんど一致し、アスピリンがサリチル酸と酢酸に部分的に加水分解していることがわかる。

NMR研究の結果はジメチルイソソルバイドはアスピリンと化学的に相互作用をしないしまたアスピリンの変質を誘導しないことを示している。



00

アスピリンの変質の唯一のルートは、系に水が存在する場合起こることのできない加水分解によるものである。

アスピリンの液状製剤は薬学的有効量のアセチルサリチル酸、好ましくは280mg/mlまでのさらに好ましくは10~180mg/mlのジメチルイソソルバイドを含まねばならない。

プロピレングリコール、ポリエチレングリコール~400およびジメチルイソソルバイド中のアスピリンの溶解度は次のごとく定める：

アスピリン3gを上記溶剤の1つを10ml含むねじ蓋つきの瓶に入れた。瓶を24時間室温において絶えず振とうした。次に溶液を分析のため伊過した。溶解度サンプルにおけるアスピリン分の定量は蛍光分析法を用いて行つた。すなわち、アスピリンをサリチル酸に完全に加水分解し、サリチル酸の蛍光を測定した。サンプル中のサリチル酸の濃度は $5 \times 10^{-7}M \sim 5 \times 10^{-6}M$ の範囲のサリチル酸の周知濃度の蛍光検定曲線に照らして定めた。このように測定したサリチル酸の濃度はアスピリンの濃度



03

に換算した。図4の溶剤中におけるアスピリンの溶解度はmg/mlで表わす。サンプルは次のごとく処理した：アスピリンの加水分解は、伊過したサンプル25mlを1NNaOH溶液0.5mlを含む25mlの容量フラスコに移すことによつて達成された。次にこの溶液をpH 7のリン酸塩緩衝液で25mlに稀めた。蛍光測定のため、希釈した溶液1, 2, 3および4mlをpH 7の緩衝液2mlを含む別々の蛍光皿に移した。これらの溶液から測定した蛍光は溶剤中のアスピリン分を定めるのに用いた。ジメチルイソソルバイド中のアスピリンの溶解度は280mg/mlであることがわかつたが、プロピレングリコール中およびポリエチレングリコール~400中においては、この溶解度はそれぞれ160mg/mlおよび254mg/mlであつた。これらの結果はジメチルイソソルバイドがアスピリンの液状製剤に対して優れた溶剤であることを示す。アスピリンの錠剤は通常アスピリン325mgを含む。ジメチルイソソルバイドを用いる時は、1.5ml以下の溶液で同じ強さが製剤し得る。液状



04

製剤はまた薬の吸収を増強し、従つて、同じ効果を達成するために使用する投薬量を減少する。高薬の可溶性剤を使用することの利益は、使用する薬剤の量を減少し、それ故薬剤の副作用もまた減少し得ることである。安定性の見地からは、溶液中のアスピリンの安定性は薬剤の濃度の増大と共に増大する。かくして、他の薬剤よりもアスピリンをより溶解することのできるジメチルイソソルバイドの使用はまたアスピリンの安定性を増強する等である。

アスピリン-ジメチルイソソルバイド組成物には、調味料、甘味料およびその他の薬剤のごとき他の添加物を添加することができる。適当な調味料はワニラ、チョコレート、桜桃、ぶどうおよびきいちご等を含む。適当な甘味料はグルコース、フルクトース、サクロース、ソルビトールおよびラクトースのごとき糖類、およびサツカリン、シクラーメート等のごとき人工甘味料を含む。混入することのできる適当な薬剤はプロポキシヘン、コデイン、クロルフェネラミン、ピラベンザ

ミンまたは他の鎮痛剤および抗ヒスタミン剤を含む。バルビツール酸塩およびトランキライザーのごとき鎮静剤もまた含まれる。

ジメチルイソソルバイドについての毒性は次のごとく測定した：

急性経口毒性 - ラット

ジメチルイソソルバイドの経口LD50を測定した。ラットにおけるDMI急性経口(LD50)毒性は体重当たり約563mgである[Hornの移動平均法によつて計算-H.J. Horn, Biometrics, 12:311(1956)]。1グループ5ラットから成る各グループにそれぞれ1.47, 2.15, 3.16, 4.64, 6.81および10.0mg/kgを投与した。低投与量の4グループの20ラットはすべて生き残つたが、高投与量の2グループの10ラットはすべて死亡した。中毒の徴候は機能低下、倦怠、呼吸困難、噴門出血および運動失調から成つた。死亡した動物の組織の検査は肺の充血、小腸の炎症、および腎臓および副腎の充血を明らかにした。

Hodge, H.C. および Sternor, J.B. によつて提案された急性経口毒性の分類(American Industrial Hygiene Association Quarterly, 10:4193(1949年12月))に依れば、DMIは“実用的には非毒性”と考えられる。

急性経皮毒性 - うさぎ

うさぎの皮膚と接触を維持した場合の観察しないジメチルイソソルバイドの急性経皮毒性を測定した。

観察しないジメチルイソソルバイドの急性経皮毒性は、ゴムのデンタルグムのカバーの下で24時間うさぎの皮膚と接触を維持した時、体重1kg当たり10mg以上である。

1グループ4匹のしろうさぎから成る各グループにそれぞれ1.00, 2.15, 4.64および10.0mg/kgを投与した。全うさぎが生き残つた。これらの条件の下では、一時的に中程度の紅斑があつた。うさぎを解剖した時、総体的に病理学的所見はなかつた。

皮膚刺激 - うさぎ

観察しないジメチルイソソルバイドおよび濃度80, 60および20%(V/V)の水溶液をうさぎについてテストした。

24時間または72時間のいづれにおいてもどのうさぎについても何らのスコア(浮腫または紅斑)も得られなかつた。従つて、一次刺激指数(P.I.I.)は各サンプルについて0であつた。

追加テストをうさぎについて同様に行つた。この場合、P.I.I.は0.083であつた。24時間のうさぎのうち、その各々は8のポテンシャル(可能性)を有するが、唯1つだけが1.0のスコアを有した。

眼の刺激 - うさぎ

ジメチルエーテルをうさぎの眼の結膜部分に滴らした。数年間に亘つて2つの異つたロットDMI(ここでは単にAまたはBと記載する)を異つた時間および異つた濃度でテストした。特定濃度に対する特別のテストで得られた結果を第1表に示す。

第 1 表

濃度例	ロット	テスト	眼の数	眼の状態	平均スコア(1)					
					1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日
100	A	1	6 ⁽²⁾	洗滌せず	0.0	15.0	10.3	10.0	10.0	10.0
100	A	2	6	洗滌せず	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
100	B	1	6 ⁽³⁾	洗滌せず	3.7	11.3	5.6	5.0	5.0	4.6
100	A	1	3	洗 滌 2秒間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
100	A	2	3	洗 滌 2秒間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
100	B	1	3	洗 滌 2秒間	2.7	18.0	17.3	9.4	8.7	0.0
80	A	1	6	洗滌せず	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
80	A	1	3	洗 滌 2秒間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	A	1	6	洗滌せず	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	A	1	3	洗 滌 2秒間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
40	A	1	6	洗滌せず	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
40	A	1	3	洗 滌 2秒間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

(1) 各眼におけるポテンシャルスコア100のうちから、

(2) 各眼の眼はコンシステントスコア60-64を有し、残かに14より大きいスコアを有したものはなかった。また1つはスコア0であった。

(3) 残りの眼は28-30のコンシステントスコアで他は0であった。

94

表1のデータは未稀釈DMIに対する個々のうさぎの眼に応じて可成りの変化性を示している。刺激の程度次の分類は、KayおよびCalandraの規格に依つて、洗滌しなかつた眼について種々のテストに対してなされた：

濃度例	ロット	テスト	分類(KayおよびCalandra)
100	A	1	分類不能 ^(a)
100	A	2	刺激なし
100	B	1	強和な刺激
80	A	1	刺激なし
60	A	1	"
40	A	1	"

(a) スコア60-64を有する1つの眼の個差のため、このテストは個々のスコアの40%が平均スコア±5に等しい規準に合はなかつた。

特定のテストおよび濃度に対するFederal

Hazardous Substances Act の規定によるDMI

の分類は下に示す：

濃度例	ロット	テスト	ポジティブの眼の数/テストした眼の数 CFR	Federal Regulation の刺激コード としての分類
100	A	1	4/6	ポジティブ
100	A	2	0/6	ネガティブ
100	B	1	0/6	"
80	A	1	0/6	"
60	A	1	0/6	"
40	A	1	0/6	"

うさぎの耳の中に滴下

DMIを4匹のうさぎの耳の各々の外耳道に注入した。同時にDMI40%の水溶液0.35mlを他の4匹のうさぎの耳に注入した。5日後うさぎを殺し中耳まで解剖して検査したが、外耳道の皮膚に刺激は観察されなかつた。

人間のパッチテスト

皮膚科医師B.Schwartz,M.D. によつてはじめて考案されさらに最初R.B.Osborne,M.D. によつて適用された予示的パッチテスト法によつて、未稀

別のインソルバイドのジメチルエーテルを人間について密着貼りつけてテストした。得られた結果は次のごとくであった：

	濃 度		反応した者の数/テストした者の数		合 計
	第1回の適用	第2回の適用	第1回の適用	第2回の適用	
ジメチルインソルバイド	100%	100%	0/200	23/200	2/200

(a) 第2回の適用に対してのみ反応を有した2対象は直ちに再テストしたが、両者とも48時間後貼布を除去した時ネガティブであった。未稀釈のジメチルインソルバイドが人間の皮膚に対してはまた皮膚過敏者に対しても一次的刺激のないことが結論された。

さらに、特定の例を挙げて説明するが、本発明はこれらの例によつて限定されるものではない。

加水分解について検討のため、各米國薬局法級のアスピリン180mg/mlを含む6つの製剤を作つた(第2表)。実験前、薬剤も溶剤も乾燥しなかつた。6つの製剤の各々25mlをそれぞれねじ密付きの瓶に入れ、瓶を定められた温度に制御さ

れたウォーターバスに置いた。各サンプルは一定時間の時間毎にピペットで取り出し、直ちにサリチル酸を分析した。サリチル酸の分析は前記の蛍光分析法を用いて行つた。サンプルは容量フラスコ中で1000倍に稀め、稀釈したサンプル数μlを蛍光測定用のpH 7の緩衝液2mlを含む蛍光皿に移した。加水分解の研究は40, 45, 50, 60, 70℃とおよび室温において行つた。

第 2 表

安定性研究のためのジメチルインソルバイド
中アスピリン溶液の製剤

製剤*	水分(%, V/V)	調剤剤(4滴/10ml)
A**	----	----
B	1	----
C	10	----
D	----	はつか油
E	----	松皮油
F	----	みどりはつか油

* すべて米國薬局法級のアスピリン180mg/mlを含む。

** ASAおよびDMIは両方とも精製することなくそのまま用いた。

アスピリンの加水分解の速度定数は次の式によつて定めらる：

$$C = C_0 e^{-kt} \quad (1)$$

ここに C_0 はアスピリンの最初の濃度、 C は t 時間におけるアスピリンの濃度、 k は速度定数。実用上、この式は次のごとく換えてもよい：

$$\log 100 C/C_0 = -kt/2.303 \quad (2)$$

かくして、時間に対する残留アスピリンのパーセンテージのlog値のプロットは傾斜 $-k/2.303$ の直線となる。

種々の温度で測定した速度定数は、次のArrheniusの式を用いて室温(25℃)および冷蔵温度(5℃)におけるアスピリンの変質を予測するのに用いられた：

$$\log k = \log A - E_a/2.303RT \quad (3)$$

ここに、 k は温度 T における速度定数、 A は常数、 R はガス常数、 E_a は反応の活性エネルギー、 $1/T$ に対する $\log k$ のプロットは $-E_a/2.303R$ に相当する傾斜を有する直線を生ずる。同じ反応に対しては E_a は一定である。このプロットから25℃および5℃における速度定数を計算することもできる。これらの常数は室温および冷蔵温度におけるアスピリン製剤の寿命(10%変質までの時間)の予測に用いることができる。

50℃における製剤A, B, C中のアスピリンの変質を第3図に示す。このグラフは種々の温度におけるアスピリン変質に対する1例として提供するものである。水を加えない(製剤A)場合でも、アスピリンは変質することがわかる。サンプルは定期的にNMRスペクトル測定で検査した。変質はアスピリンの加水分解によることがわかつた。このことは、米國薬局法級アスピリン(乾燥重量0.5重量%)からのおよび溶剤による水の吸収からの製剤においても若干量の水の存在を示唆している。

第3図はまたアスピリンの加水分解は二次動力学に従うこと、すなわち、反応速度とその半減期はアスピリンおよび水の濃度に関することを示唆している。簡単のため、第3図のデータおよび種々の温度において得られたデータを一次動力学から導出される式2で処理した。このアプローチの有効性は、反応の最初の50%に対しては、一次の式から得られた結果が二次の式から得られた結果とほとんどあるいは全く相違ないという事実に基づくものである。しかしながら、式から定められたアスピリンの変質は真の変質よりも速かに大きいこと、および一次の式から定められた速度定数はアスピリンの加水分解に対する真の定数でないことが指摘されねばならない。

第4図は第3図に示したデータに対する式2のプロットを示す。製剤A、B、Cにおけるアスピリン変質の速度定数はこのプロットの傾斜から定められた。これらの値は第3表からわかる。

第3表は他の温度において得られた速度定数も含んでいる。

第5図は製剤A、B、Cにおける速度定数と絶対温度との関係を示す。速度定数のlog値が1/Tと直線関係にあることがわかる。このことは、これらの製剤におけるアスピリンの変質がArrheniusの式の近似に従っていることを示唆している。3つの線が互に平行であると言う事実もまたこれらの製剤におけるアスピリンの変質が通常の反応-加水分解によることを示唆している。25℃および50℃における製剤Aのアスピリン変質の速度定数は第5図のプロットからそれぞれ 19.05×10^{-6} および 235×10^{-6} /時間 に計算された。これらの値から、製剤Aの寿命(10%変質までの時間)は25℃において230日、50℃において62.5日であることが予測された。

25℃における予測値は室温において得られた実験結果とよく相違している。室温において得られたデータは動力学評価に対しては充分でない。しかし、この結果は、30日経過後において、製剤A、D、EおよびFにおけるアスピリンの約1.5%が変質することを示す。添加した水1%および10

%を含む溶液(製剤BおよびC)においては、30日経過後における変質は、それぞれ2.8%および4.8%であることがわかった。

第6図は40℃および50℃における製剤A、D、EおよびFのアスピリンの変質を示す。はつか仙、検皮仙、みどりはつか仙の存在はジメチルイソソルバイド中のアスピリンの安定性に影響をいことがわかる。これらのサンプルは、加水分解がジメチルイソソルバイド中のアスピリン変質の唯一の原因であることを確認しているNMR分光法でも調べた。ジメチルイソソルバイド中とプロピレングリコールおよびポリエチレングリコール-40004中におけるアスピリンの安定性の比較を第4表に示す。

アスピリンが他の溶剤よりもジメチルイソソルバイド中でより安定であることがわかる。このことは次のごとく説明される：この加水分解は二次反応である。かくしてアスピリンの濃度の増大と水の濃度の減少は変質を減少する。アスピリンは変質の追加ルートとしてプロピレングリコールお

よびポリエチレングリコール-400のごとき溶剤中でエステル交換を行う。溶剤が過分で汚染されるならば溶剤の選択ではアスピリンの加水分解は防げないことが指摘されねばならない。しかし、高濃度においておよび/あるいは製剤および溶剤中の水分を減少することによつてアスピリンの変質を防ぐことができる。理想的には、加水分解を防ぐには、無水組成物が使用される。

第 3 表

種々の温度で測定したジメチルイソソルバイド中におけるアスピリン変質の速度定数

温度℃	速度定数 $\times 10^4$ /時間		
	製剤 A	製剤 B	製剤 C
40	0.82	1.82	3.75
45	1.15	2.50	4.91
50	2.10	3.68	9.10
60	3.76	6.68	21.88
70	8.44	19.60	45.10

第 4 表

ジメチルイソソルバイド、プロピレングリ
コールおよびポリエチレングリコール
100中におけるアスピリンの安定性の比較

溶 剤	アスピリン濃度	10%変質時間	
		25℃	5℃
プロピレングリコール	0.36M	151.2日	55.8日
ポリエチレングリコール-100	0.36M	18.8日	290日
ジメチルイソソルバイド	1.00M	230日	625日

4. (図面の簡単な説明)

第1図は10% V/V の水の不存在(a)および存在(b)におけるジメチルイソソルバイド中1MのアスピリンのNMRスペクトルである。スペクトル(b)はサンプルを96時間70℃で貯蔵した後とつた。

第2図は酢酸の不存在(a)および存在(b)におけるジメチルイソソルバイド中1Mのサリチル酸のNMRスペクトルである；



04

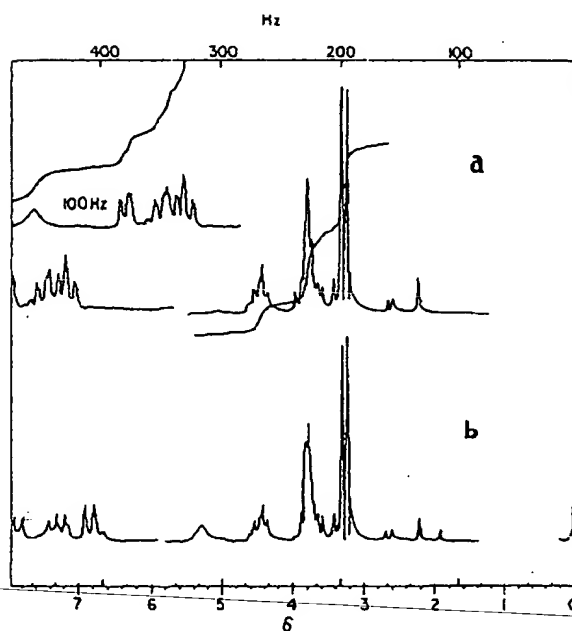


FIG. 1

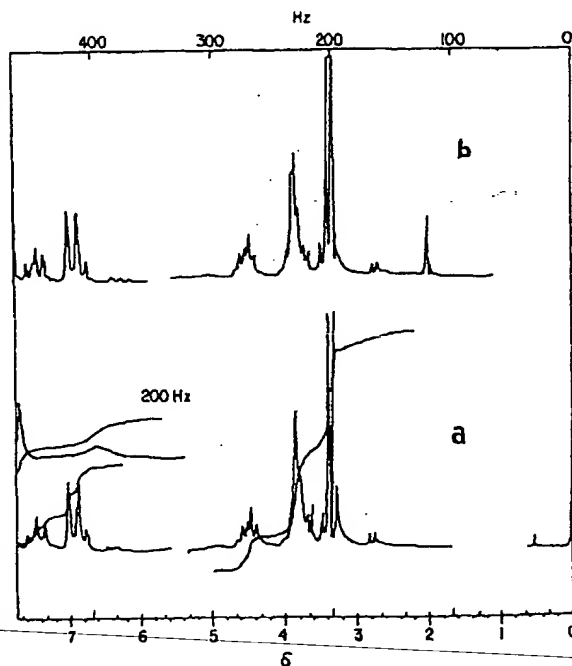


FIG. 2

第3図は50℃における追加の水0% (A)、1% (B)、および10% (C)を含むジメチルイソソルバイド中のアスピリン(180mg/ml)の変質を示す；

第4図は製剤A、BおよびCにおけるアスピリンの変質に対する $\log \left(\frac{C}{C_0} \times 100 \right)$ 対時間のプロットである；

第5図は種々の温度における製剤A、BおよびC中のアスピリンの変質の Arrhenius の式のプロットである；

第6図は40℃(—)および50℃(---)における製剤A(●)、D(○)、E(▲)およびF(■)中のアスピリンの変質を示す。

特 許 出 願 人 リサーチ コーポレーション

代理人 弁護士 桑 原 尚 雄

代理人 弁護士 石 田 道 夫

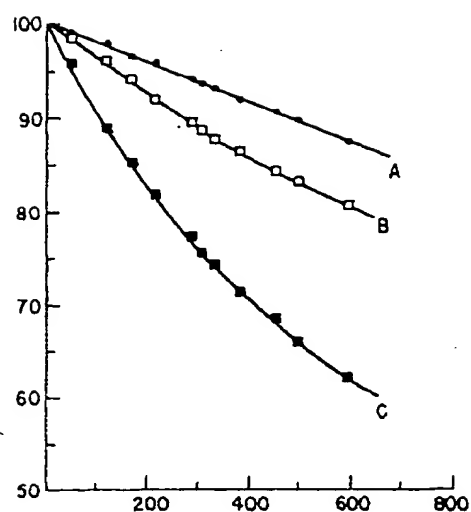


FIG. 3

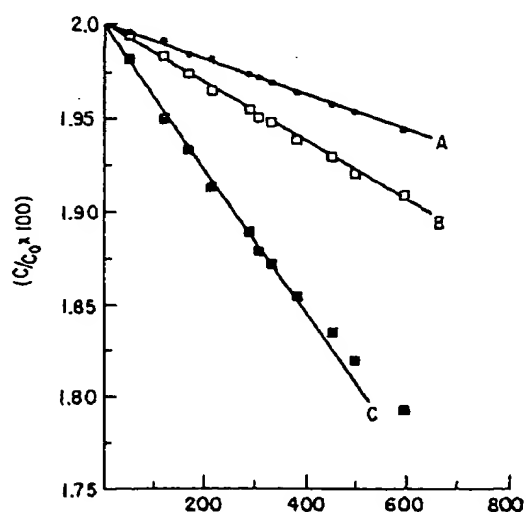


FIG. 4

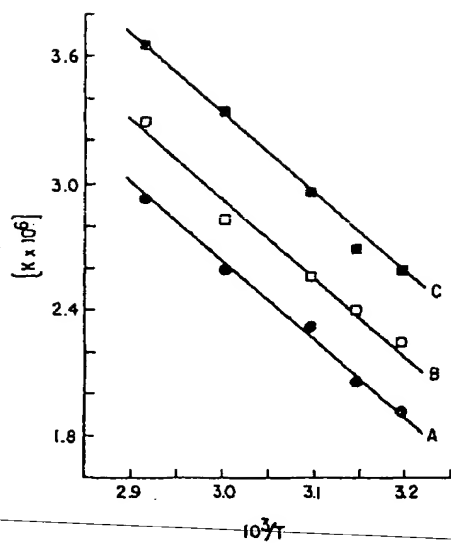


FIG. 5

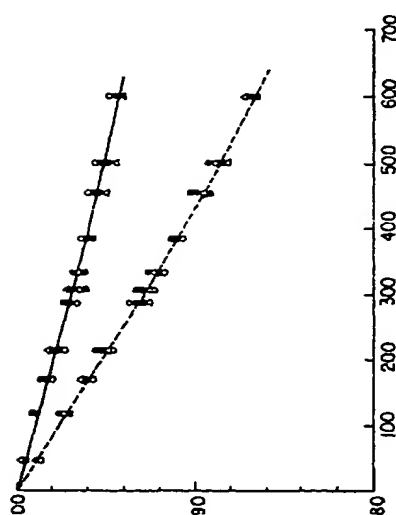


FIG. 6